

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3029376 A1

⑤① Int. Cl. 3:
C07D 401/14

②① Aktenzeichen: P 30 29 376.6
②② Anmeldetag: 31. 7. 80
④③ Offenlegungstag: 18. 3. 82

⑦① Anmelder:
Nepera Chemical Co. Inc., Harriman, N.Y., US

⑦② Erfinder:
Vorbrüggen, Helmut, Prof. Dr., 1000 Berlin, DE

⑦④ Vertreter:
Fischer, D., Rechtsanwalt, 1000 Berlin

DE 3029376 A1

BEST AVAILABLE COPY

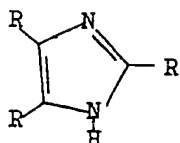
⑤④ Verfahren zur Herstellung von 2,4,5-Tris-pyridylimidazolen

DE 3029376 A1

3029376

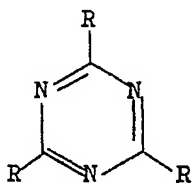
2
Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 2,4,5-Tris-pyridyl-imidazolen der allgemeinen Formel I,



I,

worin R einen Pyridylrest, der gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Carboalkoxy oder Cyan einmal oder zweimal substituiert sein kann, darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß man 2,4,6-Tris-pyridyl-s-triazine der allgemeinen Formel II mit R in der obenangebenen Bedeutung



II,

hydriert.

3029376

- 2 -

Verfahren zur Herstellung von 2,4,5-Tris-pyridylimidazolen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2,4,5-Tris-pyridylimidazolen.

Die Verfahrensprodukte stellen wertvolle Agenzien zur Komplexbildung von Metallionen dar und sind auch als Zwischenprodukte zur Herstellung von Arzneimittelwirkstoffen und Pflanzenschutzmitteln geeignet.

2,3,5-Tris-pyridylimidazole ließen sich bisher nur in sehr mäßigen Ausbeuten darstellen. So beschrieben S.J.Yamada et al. in Tetrahedron Letters 3101(1969) ein Verfahren, nach dem man 2,4,5-Tris-(2-pyridyl)-bzw. -(4-pyridyl)-imidazol durch Reduktion von 2- bzw. 4-Cyanopyridin mit NaBH_4 in 2-20% Ausbeute erhält. Ein anderes Verfahren von G.Saint-Ruf et al. [Bull.Soc.Chim.Fr.525 (1970)], mit dem 2,4,5-Tris(3-(oder 4-)pyridyl)-imidazole durch Fyrollyse des Nikotin- oder isonikotin-aldazin in Paraffinöl bei 300°C hergestellt werden können, arbeitet mit ähnlich schlechten Ausbeuten. Alle bekannten Verfahren sind somit relativ umständlich und führen obendrein nur zu niedrigen Ausbeuten.

Es wurde nun gefunden, daß die als Nebenprodukte bei der Ammonoxidation der 2-, 3- oder 4-Methyl-pyridine zu den entsprechenden 2-, 3- oder 4-Cyanopyridinen auftretenden 2,4,6-Tris-pyridyl-1,3,5-s-triazine (II) sich sehr leicht in hohen Ausbeuten in Gegenwart von üblichen Hydrierungs-Katalysatoren zu den 2,4,5-Tris-pyridyl-imidazolen (I) hydrieren lassen.

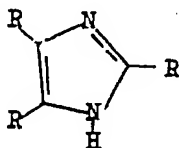
Die Ausgangstriazine (II) sind auch aus den entsprechenden 2-, 3- oder 4-Cyanopyridinen durch Erwärmen mit starken Basen zugänglich [F.H. Case und E. Koft, J.A.C.S. 81, 905 (1959)].

Als Hydrierungskatalysatoren eignen sich alle bekannten Hydrierungskatalysatoren wie Pd/C , $\text{Pd/BaSO}_4/\text{PtO}_2$, RuO_2 , PtO_2 , Rh/C usw. (vgl. P. Rylander, Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis, Academic Press, New York 1979), insbesondere aber neutrales Raney Nickel.

7-4-

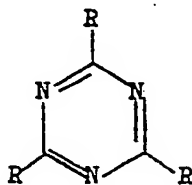
Da die 2,4,6-Tris-pyridyl-s-triazine (II) in gebräuchlichen Lösungsmitteln nur relativ schwer löslich sind, eignen sich als Lösungsmittel für die Hydrierung am besten 80% Essigsäure oder Gemische von Essigsäure mit Dimethylformamid, wenn auch andere übliche Lösungsmittel wie Pyridin, Formamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Acetonitril, Alkohole, insbesondere Isopropanol eingesetzt werden können.

Die Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung von 2,4,5-Tris-pyridyl-imidazolen der allgemeinen Formel I,



I,

worin R einen Pyridylrest, der gegebenenfalls durch C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Carboalkoxy oder Cyan einmal oder zweimal substituiert sein kann, darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß man 2,4,6-Tris-pyridyl-s-triazine der allgemeinen Formel II mit R in der obenangebenen Bedeutung



II,

hydriert.

Mit R in der Bedeutung C_1-C_4 -Alkyl sind geradkettige und verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffreste gemeint, wie z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl. Unter C_1-C_4 -Carboalkoxy-Gruppen werden z.B. Carbomethoxy, Carboäthoxy, Carbopropoxy, Carboisopropoxy, Carbo(n-, sek.-, tert.-)butoxy verstanden.

Die Hydrierung der 2,4,6-Tris-pyridyl-s-triazine verläuft über die 3,4,5,6-Tetrahydro-s-triazine, die sich bei entsprechender Reaktionsführung isolieren lassen.

/ - 6 -

Beispiel 1

2,4,5-Tris-(2-pyridyl)-imidazol

- a) 30 g 2,4,6-Tris-(2-pyridyl)-1,3,5-triazin wurden in einem Gemisch von 1070 ml Eisessig und 130 ml H_2O mit 5 g Raney-Nickel GFE (neutral) bei $24^{\circ}C$ und 150 Bar H_2 -Druck 10 h hydriert, der Katalysator abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Nach Einengen des Filtrats im Vakuum wurde der dunkle viskose Rückstand mit 5 N Natronlauge versetzt bis ein pH-Wert von 8 erreicht und das 2,4,5-Tris-(2-pyridyl)-imidazol ausfiel. Nach Filtration und Waschen der Kristalle mit wenig Wasser wurden 25,2 g (87,7%) Rohprodukt erhalten, das aus 500 ml Cyclohexan-Aceton (4:1) umkristallisiert wurde und 23,3 g reines Produkt vom Schmp. $112-114^{\circ}C$ ergab.
- b) 0,5 g 2,4,6-Tris-(2-pyridyl)-3,4,5,6-tetrahydro-1,3,5-triazin (vgl. Beispiel 2) wurde in einem Gemisch von 27 ml Eisessig und 3 ml H_2O 2 h auf $100^{\circ}C$ erwärmt und wie unter a) beschrieben eingeeengt und auf pH = 8 gebracht, wobei ca. 0,35 g reines 2,4,5-Tris-(2-pyridyl)-imidazol erhalten wurden.
- c) 5,0 g 2,4,6-Tris-(2-pyridyl)-1,3,5-triazin wurden in 45 ml Eisessig und 5 ml H_2O 20 h mit 3 g 10% Pd-Kohle bei $24^{\circ}C/100$ Bar hydriert und wie unter a) beschrieben aufgearbeitet, wobei ca. 3,2 g 2,4,5-Tris-(2-pyridyl)-imidazol erhalten wurden.

Beispiel 2

2,4,6-Tris-(2-pyridyl)-3,4,5,6-tetrahydro-1,3,5-triazin

5,0 g 2,4,6-Tris-(2-pyridyl)-1,3,5-triazin wurden in 50 ml Methanol 15 h mit 2 g Raney-Nickel GFE bei 100 Bar Druck hydriert. Nach Filtration des Katalysators und Waschen mit 30 ml Methanol wurde das Filtrat abgedampft und der Rückstand (4,7 g) in Essigester über eine Säule von 250 g Aluminiumoxyd (AlIII, neutral) filtriert. Das Eluat wurde abgedampft und der Rückstand (3,4 g) und 300 ml H_2O

p-7-

extrahiert. Die wäßrige Lösung wurde mit 3 x 50 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt und die CH_2Cl_2 -Lösung getrocknet (Na_2SO_4) und abgedampft. Das zurückgebliebene Öl (2,02 g) erstarrte und wurde aus 70 ml Äther umkristallisiert. Das reine 2,4,6-Tris-(2-pyridyl)-3,4,5,6-tetrahydro-1,3,5-triazin schmolz bei 234°C .

Beispiel 3

2,4,5-Tris-(3-pyridyl)-imidazol

16 g 2,4,6-Tris-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin in 4 ltr. Isopropanol wurden 20 h mit 5 g Raney-Nickel GFE 20 h bei 150 Bar Druck hydriert. Nach Filtration des Katalysators, Waschen mit 100 ml Methanol fiel beim Einengen auf ca. 1,5 ltr. noch Ausgangsmaterial aus, das abfiltriert wurde. Bei weiterem Einengen auf ca. 1 ltr. fielen schließlich 8,18 g (53%) 2,4,5-Tris-(3-pyridyl)-imidazol aus, das aus 150 ml Acetonitril umkristallisiert 7,65 g (49,8%) reines Produkt, Schmp. 242°C , lieferte.

Beispiel 4

2,4,5-Tris-(4-pyridyl)-imidazol

30 g 2,4,6-Tris-(4-pyridyl)-1,3,5-triazin in 3 ltr. Isopropanol wurden mit 5 g Raney-Nickel GFE 20 h bei 24°C bei 150 Bar hydriert, der Katalysator abfiltriert und mit 100 ml Methanol gewaschen. Nach Abdampfen des Filtrats wurde der Rückstand (24,2 g) aus 1,5 ltr. Methanol- H_2O (8:2) umkristallisiert, wobei in 2 Portionen 21,3 g (74%) reines 2,4,5-Tris-(4-pyridyl)-imidazol, Schmp. 340°C , erhalten wurden.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)